·论著·

老年男性 2 型糖尿病患者目标范围内时间与长期血糖变异性的关系研究

方福生[1]，刘星宇[1]，闫双通[2]，王宁[3]，李春霖[2*]，田慧[2]

【摘要】 **背景** 目标范围内时间（TIR）作为血糖管理的新指标，与短期血糖波动相关，是否与长期血糖变异性相关尚不清楚。**目的** 探讨老年男性 2 型糖尿病患者 TIR 与长期随访期间糖化血红蛋白（HbA_{1c}）变异系数、HbA_{1c} 变异性评分（HVS）的关系。**方法** 选取 2007 年 1 月至 2011 年 1 月在解放军总医院第二医学中心住院行动态血糖监测（CGM）的老年男性 2 型糖尿病患者 200 例，根据患者基线 TIR 水平，将其分为 TIR ≥ 85% 组（n=141）和 TIR<85% 组（n=59）。对受试者随访观察（12.5 ± 1.1）年，比较两组长期随访期间 HbA_{1c} 变异系数和 HVS。采用 Pearson 相关分析、多元线性回归分析 TIR 与 HbA_{1c} 变异系数、HVS 的关系。**结果** TIR<85% 组患者的长期 HbA_{1c} 变异系数〔（9.7 ± 3.8）% 比（8.2 ± 4.5）%，P=0.028）〕、HVS〔（48.7 ± 20.4）分比（32.5 ± 20.8）分，P<0.001）〕均明显高于 TIR ≥ 85% 组。Pearson 相关性分析结果显示，TIR 与长期 HbA_{1c} 变异系数（r=−0.239，P<0.001）、HVS（r=−0.400，P<0.001）呈线性负相关。多元线性回归分析结果显示，在调整混杂因素后，TIR 对长期 HbA_{1c} 变异系数、HVS 有影响〔b（95%CI）分别为 −0.07（−0.12，−0.03）、−0.44（−0.67，−0.21），P<0.05〕。**结论** 老年男性 2 型糖尿病患者 TIR 与长期随访期间 HbA_{1c} 变异系数、HVS 相关。TIR 越低的患者，长期血糖变异性越明显。

【关键词】 糖尿病，2 型；目标范围内时间；血糖变异性；糖化血红蛋白；动态血糖监测；老年人；男性

【中图分类号】 R 587.1 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0547

方福生，刘星宇，闫双通，等. 老年男性 2 型糖尿病患者目标范围内时间与长期血糖变异性的关系研究［J］. 中国全科医学，2023.［Epub ahead of print］［www.chinagp.net］

FANG F S，LIU X Y，YAN S T，et al. Relationship between time in range and long-term HbA_{1c} glycemic variability in elderly male patients with type 2 diabetes［J］. Chinese General Practice，2023.［Epub ahead of print］

Relationship between Time in Range and Long-term HbA_{1c} Glycemic Variability in Elderly Male Patients with Type 2 Diabetes

FANG Fusheng[1]，*LIU Xingyu*[1]，*YAN Shuangtong*[2]，*WANG Ning*[3]，*LI Chunlin*[2*]，*TIAN Hui*[2]

1.Health Care Department 1，the Second Medical Center，Chinese PLA General Hospital，Beijing 100853，China

2.Department of Endocrinology，the Second Medical Center，Chinese PLA General Hospital，Beijing 100853，China

3.Department of Health Management，the Second Medical Center，Chinese PLA General Hospital，Beijing 100853，China

[*]Corresponding author：LI Chunlin，Chief physician；E-mail：lichl301@163.com

【Abstract】 **Background** As a new indicator of glycemic management，time in range（TIR） is significantly related to short-term glycemic variability，but whether it is also associated with long-term glycemic variability is still unclear. **Objective** To investigate the relationship of TIR with coefficient of variability（CV） of HbA_{1c} and HbA_{1c} variability score（HVS） during a long-term follow-up in elderly male patients with type 2 diabetes. **Methods** Two hundred elderly male type 2 diabetic inpatients from the Second Medical Center of PLA General Hospital were enrolled from January 2007 to January 2011. All of them underwent continuous glucose monitoring（CGM） during hospitalization，and by the baseline TIR derived from CGM，they were divided into TIR ≥ 85% group（n=141） and TIR<85% group（n=59），and followed up for （12.5 ± 1.1） years. The CV of HbA_{1c} and HVS in the follow-up were compared between the groups. The relationships of TIR with the CV of HbA_{1c} and HVS were analyzed using Pearson correlation analysis and multivariate linear regression analysis. **Results** The long-term CV of HbA_{1c}〔（9.7 ± 3.8）% vs （8.2 ± 4.5）%，P=0.028〕 and HVS〔（48.7 ± 20.4）vs （32.5 ± 20.8），P<0.001〕 in TIR<85% group were both significantly higher than those in TIR ≥ 85% group. Pearson correlation analysis suggested that TIR showed a significant linear negative correlation with CV of HbA_{1c}（r=−0.239，P<0.001） or HVS（r=−0.400，P<0.001）. Multiple

1.100853 北京市，解放军总医院第二医学中心保健一科 2.100853 北京市，解放军总医院第二医学中心内分泌科 3.100853 北京市，解放军总医院第二医学中心健康医学科

[*]通信作者：李春霖，主任医师；E-mail：lichl301@163.com

本文数字出版日期：2023-03-16

linear regression analysis indicated that TIR had an impact on long-term CV of HbA_{1c}〔b（95%CI）=-0.07（-0.12，-0.03），P<0.05〕or HVS〔b（95%CI）=-0.44（-0.67，-0.21），P<0.05〕after adjusting for confounding factors. **Conclusion** TIR was independently associated with long-term CV of HbA_{1c} or HVS in elderly male patients with type 2 diabetes. With the decrease of TIR，the long-term HbA_{1c} glycemic variability increased gradually during follow-up.

【**Key words**】 Diabetes mellitus，type 2；Time in range；Glycemic variability；Glycosylated hemoglobin；Continuous glucose monitoring；Aged；Men

随着动态血糖监测（continuous glucose monitoring，CGM）技术在糖尿病领域的广泛应用，目标范围内时间（time in range，TIR）作为血糖管理的新型指标，可以更为全面地反映短期血糖控制情况，且具有简单、直观的特点，目前已得到领域内的广泛关注[1]。已有研究发现，TIR 与糖化血红蛋白（HbA_{1c}）水平呈线性相关，并可以反映短期血糖波动情况[2]。但 TIR 是否与长期血糖变异性相关，目前尚不清楚。本研究通过对行 CGM 的老年男性 2 型糖尿病患者进行长期随访，探讨老年男性 2 型糖尿病患者 TIR 与长期 HbA_{1c} 变异性的关系，从而为将 TIR 作为老年糖尿病人群的血糖管理指标提供更多证据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2007 年 1 月至 2011 年 1 月在解放军总医院第二医学中心住院行 CGM 的老年男性 2 型糖尿病患者 200 例。纳入标准：（1）年龄≥ 60 岁；（2）男性；（3）符合 1999 年世界卫生组织（WHO）发布的糖尿病诊断标准[3]；（4）行 CGM 前 1 个月接受稳定的降糖治疗方案。排除标准：（1）其他类型糖尿病患者；（2）服用糖皮质激素或其他可能影响糖代谢药物者；（3）严重肝肾功能不全者。本研究经解放军总医院伦理委员会审批（审批号：S2015-038-01），研究方案符合《赫尔辛基宣言》,所有受试者对研究知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 基线资料收集 制定统一的信息调查表，回顾性收集纳入患者的基线资料。（1）一般资料，包括：年龄、身高、体质量、糖尿病病程、血压、服药情况等，并计算 BMI。（2）实验室检测指标，包括：空腹血糖（FPG）、餐后 2 h 血糖（2 hPG），采用全自动生化分析仪经葡萄糖氧化酶法测定；HbA_{1c}，采用 Variant Ⅱ检测仪经高效液相色谱分析法测定; 总胆固醇（TC）、三酰甘油（TG）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C），采用全自动生化分析仪经酶法测定。（3）CGM 参数：采用美敦力动态血糖检测仪（MMT-7102）对纳入患者进行连续 3 d 的血糖监测，取完整的两个 24 h CGM 数据，计算平均血糖波动幅度（mean amplitude of glycaemic excursion，MAGE）、血糖变异系数、TIR。将 TIR 定义为 24 h 内葡萄糖在 3.9~10.0 mmol/L 的时间百分比。根据患者的基线 TIR 水平，参考既往研究结果，将纳入患者分为 TIR ≥ 85% 组和 TIR<85% 组[4]。

1.2.2 随访 所有患者随访至 2021 年 11 月，平均随访时间为（12.5 ± 1.1）年。随访期间，未对患者进行任何干预，患者可继续在医疗机构接受常规医疗服务。收集患者随访过程中所有的 HbA_{1c} 数据，数据经电子病历系统证实。根据患者基线、随访期间的所有 HbA_{1c} 检测值，计算 HbA_{1c} 变异系数、HbA_{1c} 变异性评分（HbA_{1c} variability score，HVS）。HbA_{1c} 变异系数 = 标准差 ÷ 平均值 ×100%；HVS= 相邻 HbA_{1c} 差异 ≥ 0.5% 的次数 ÷ 相邻 HbA_{1c} 比较的次数 ×100[5]。以随访期间的 HbA_{1c} 变异系数、HVS 判定患者的长期 HbA_{1c} 变异性。

1.3 统计学方法 采用 Excel 表格对数据进行整理，采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析。呈正态分布的计量资料以（$\bar{x} \pm s$）表示，组间比较采用两独立样本 t 检验；计数资料以相对数表示，组间比较采用 χ^2 检验；TIR 与长期 HbA_{1c} 变异性指标的相关性分析采用 Pearson 相关分析；TIR 对长期 HbA_{1c} 变异性指标的影响采用单因素和多因素线性回归分析。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的基线资料比较 200 例老年男性 2 型糖尿病患者中，TIR<85% 组 59 例（29.5%）、TIR ≥ 85% 组 141 例（70.5%）。两组患者基线年龄、BMI、糖尿病病程、FPG、2 hPG、HbA_{1c}、MAGE、血糖变异系数、使用胰岛素治疗者占比比较，差异有统计学意义（P<0.05）；基线收缩压、舒张压、TC、TG、LDL-C、HDL-C、服用二甲双胍者占比、服用磺胺类药物者占比比较，差异无统计学意义（P>0.05），见表 1。

2.2 两组患者随访期间 HbA_{1c} 检测次数及长期变异性指标比较 两组患者 HbA_{1c} 检测次数比较，差异无统计学意义（P>0.05）；HbA_{1c} 均值、HbA_{1c} 变异系数、HVS 比较，差异有统计学意义（P<0.05），见表 2。

2.3 TIR 与长期 HbA_{1c} 变异性指标的相关性分析 Pearson 相关性分析结果显示，TIR 与 HbA_{1c} 均值（r=-0.395，P<0.001）、HbA_{1c} 变异系数（r=-0.239，P<0.001）、HVS（r=-0.400，P<0.001）显线性负相关。

2.4 TIR 对长期 HbA_{1c} 变异性影响的线性回归分析 分别以 HbA_{1c} 均值、HbA_{1c} 变异系数、HVS 为因变量，以 TIR 为自变量。单因素线性回归分析结果显示，TIR 对

表 1 两组患者基线资料比较

Table 1 Baseline clinical characteristics of participants with TIR<85% and those with TIR ≥ 85%

组别	例数	年龄（$\bar{x}\pm s$，岁）	BMI（$\bar{x}\pm s$，kg/m^2）	糖尿病病程（$\bar{x}\pm s$，年）	FPG（$\bar{x}\pm s$，mmol/L）	2 hPG（$\bar{x}\pm s$，mmol/L）	HbA_{1c}（$\bar{x}\pm s$，%）	MAGE（$\bar{x}\pm s$，mmol/L）	血糖变异系数（$\bar{x}\pm s$，%）
TIR<85%	59	79.8 ± 8.3	24.4 ± 2.5	19.8 ± 10.3	6.3 ± 2.0	10.9 ± 3.0	7.7 ± 1.4	5.2 ± 1.5	27.8 ± 9.1
TIR ≥ 85%	141	75.3 ± 9.1	25.4 ± 2.5	13.2 ± 8.1	5.8 ± 1.4	8.9 ± 2.6	6.8 ± 1.2	3.1 ± 1.2	17.5 ± 5.8
t（χ^2）值		-3.295	2.707	-4.888	-2.045	-4.649	-4.606	-10.279	-9.545
P 值		0.001	0.007	<0.001	0.043	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

组别	收缩压（$\bar{x}\pm s$，mm Hg）	舒张压（$\bar{x}\pm s$，mm Hg）	TC（$\bar{x}\pm s$，mmol/L）	TG（$\bar{x}\pm s$，mmol/L）	LDL-C（$\bar{x}\pm s$，mmol/L）	HDL-C（$\bar{x}\pm s$，mmol/L）	服用二甲双胍〔n（%）〕	服用磺胺类药物〔n（%）〕	使用胰岛素〔n（%）〕
TIR<85%	129 ± 11	71 ± 8	4.25 ± 0.92	1.39 ± 0.79	2.48 ± 0.79	1.16 ± 0.33	30（50.8）	11（18.6）	44（74.6）
TIR ≥ 85%	126 ± 11	71 ± 8	4.17 ± 0.83	1.49 ± 0.89	2.42 ± 0.69	1.12 ± 0.32	68（48.2）	43（30.5）	48（34.0）
t（χ^2）值	-1.500	0.001	-0.583	0.812	-0.519	-0.774	0.114[a]	2.965[a]	27.512[a]
P 值	0.135	0.999	0.561	0.418	0.605	0.440	0.735	0.085	<0.001

注：TIR= 目标范围内时间，FPG= 空腹血糖，2 hPG= 餐后 2 h 血糖，HbA_{1c}= 糖化血红蛋白，MAGE= 平均血糖波动幅度，TC= 总胆固醇，TG= 三酰甘油，LDL-C= 低密度脂蛋白胆固醇，HDL-C= 高密度脂蛋白胆固醇；1 mm Hg=0.133 kPa；[a] 表示 χ^2 值

表 2 两组患者随访期间 HbA_{1c} 检测次数及长期变异性指标比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 2 Comparison of HbA_{1c} detection times and HbA_{1c} variability indices between two groups during the follow-up

组别	例数	HbA_{1c} 检测次数（次）	HbA_{1c} 均值（%）	HbA_{1c} 变异系数（%）	HVS（分）
TIR<85%	59	2.3 ± 1.0	7.4 ± 0.6	9.7 ± 3.8	48.7 ± 20.4
TIR ≥ 85%	141	2.5 ± 1.2	6.9 ± 0.8	8.2 ± 4.5	32.5 ± 20.8
t（χ^2）值		0.925	-4.980	-2.207	-5.037
P 值		0.356	<0.001	0.028	<0.001

注：HVS=HbA_{1c} 变异性评分

HbA_{1c} 均值、HbA_{1c} 变异系数、HVS 有影响〔b（95%CI）分别为 -0.02（-0.03，-0.01）、-0.06（-0.10，-0.03）、-0.55（-0.72，-0.37），P<0.05〕；调整年龄、BMI、糖尿病病程、FPG、MAGE、使用胰岛素情况后，多元线性回归分析结果显示，TIR 对 HbA_{1c} 均值、HbA_{1c} 变异系数、HVS 有影响〔b（95%CI）分别为 -0.01（-0.02，0.00）、-0.07（-0.12，-0.03）、-0.44（-0.67，-0.21），P<0.05〕，见表 3。

2.5 敏感性分析 随访期间，死亡 90 例（45.0%）、失访 7 例（3.5%）。剔除死亡及失访受试者后，TIR 对长期 HbA_{1c} 变异性的影响〔b（95%CI）〕与未剔除的数据分析结果基本一致，TIR 仍对 HVS 有影响〔b（95%CI）=-0.41（-0.77，-0.04）〕，而对 HbA_{1c} 均值、HbA_{1c} 变异系数无影响（P>0.05），见表 4。

3 讨论

目前研究发现，TIR 与糖尿病慢性并发症密切相关。TIR 与糖尿病视网膜病变的患病率及严重程度相关，TIR 越低、血糖波动越明显的患者，视网膜病变越严重[6]。MALAHI 等[7]发现，TIR 与 1 型糖尿病患者的微血管并发症发生情况相关，而血糖波动与微血管并发症无关。LU 等[8]对 2 型糖尿病患者平均随访 6.9 年，结果发现 TIR 与全因死亡风险、心血管死亡风险增加明显相关。2017 年 CGM 临床应用国际专家共识推荐将 TIR 作为 CGM 报告的主要指标之一，2020 年美国糖尿病学会推荐将 TIR 作为糖尿病患者血糖管理的指标[9]。TIR 与其他血糖控制情况评价指标密切相关。VIGERSKY 等[2]对 18 项随机对照研究进行综述，发现糖尿病患者的 TIR 与 HbA_{1c} 水平呈线性负相关（r=-0.84，R^2=0.71）。BECK 等[10]对 4 项随机对照研究进行综述，发现 1 型糖尿病患者 TIR 与平均血糖水平呈高度相关、与 HbA_{1c} 水平呈中度相关，且 TIR 与短期血糖波动指标 MAGE、变异系数密切相关[11]。然而，目前缺乏 TIR 与长期血糖变异性相关性分析的研究。本研究受试者血糖控制相对稳定，依据既往研究，选择 TIR>85% 为血糖控制优的切点[4]，结果发现 TIR 与长期随访期间 HbA_{1c} 变异系数、HbA_{1c} 变异性评分线性相关，随着 TIR 降低，HbA_{1c} 变异系数、HVS 逐渐增高，长期血糖变异性逐渐明显。

长期血糖变异性反映血糖从几个月到几年的波动，主要表现为随访期间 HbA_{1c} 变异性[12]。目前大部分研究应用 HbA_{1c} 变异系数、HbA_{1c} 标准差评估长期血糖变异性。MAO 等[13]研究发现，HbA_{1c} 变异系数是 1 型糖尿病微血管并发症的独立危险因素。一项观察性研究应用 HbA_{1c} 标准差、变异系数评价长期血糖变异性，发现 HbA_{1c} 变异性与全因死亡、心血管死亡、糖尿病并发症风险增加有关[14]。然而，在临床实践中 HbA_{1c} 标准差、变异系数并不容易解释，近年来有学者提出应用 HVS 评价长期血糖变异性[5，15]，HVS 表示 HbA_{1c} 升高或下降超过 0.5% 的次数占所有相邻 HbA_{1c} 比较次数的比例。LI 等[16]研究发现，HVS 独立于 HbA_{1c}，与新诊断 2 型糖尿病全因死亡风险、心血管事件、糖尿病微血管并发症风险增加有关。MAO 等[17]对 15 286 例糖尿病患者

表 3 TIR 对长期 HbA_{1c} 变异性影响的线性回归分析

Table 3 Multiple linear regression analysis of the influence of TIR on long-term HbA_{1c} variability

模型	HbA_{1c} 均值			HbA_{1c} 变异系数			HVS		
	b（95%CI）	P	R^2	b（95%CI）	P	R^2	b（95%CI）	P	R^2
单因素回归分析模型	-0.02（-0.03，-0.01）	<0.001	0.156	-0.06（-0.10，-0.03）	0.001	0.057	-0.55（-0.72，-0.37）	<0.001	0.160
多因素回归分析模型 1	-0.02（-0.02，-0.01）	<0.001	0.206	-0.07（-0.10，-0.03）	0.001	0.059	-0.49（-0.68，-0.31）	<0.001	0.175
多因素回归分析模型 2	-0.01（-0.02，-0.01）	0.001	0.326	-0.07（-0.12，-0.03）	0.003	0.100	-0.47（-0.69，-0.25）	<0.001	0.229
多因素回归分析模型 3	-0.01（-0.02，0.00）	0.002	0.329	-0.07（-0.12，-0.03）	0.003	0.100	-0.44（-0.67，-0.21）	<0.001	0.234

注：多因素回归分析模型 1 调整了年龄、BMI、糖尿病病程，模型 2 调整了年龄、BMI、糖尿病病程、FPG、MAGE，模型 3 调整了年龄、BMI、糖尿病病程、FPG、MAGE、使用胰岛素情况

表 4 剔除死亡及失访受试者后 TIR 对长期 HbA_{1c} 变异性影响的线性回归分析

Table 4 Multiple linear regression analysis of the relationship of TIR and long-term HbA_{1c} variability in the participants after removing the deceased and missing cases

模型	HbA_{1c} 均值			HbA_{1c} 变异系数			HVS		
	b（95%CI）	P	R^2	b（95%CI）	P	R^2	b（95%CI）	P	R^2
单因素回归分析模型	-0.02（-0.03，-0.01）	<0.001	0.186	-0.09（-0.16，-0.03）	0.003	0.081	-0.72（-0.99，-0.45）	<0.001	0.213
多因素回归分析模型 1	-0.02（-0.03，-0.01）	<0.001	0.206	-0.09（-0.16，-0.02）	0.014	0.085	-0.64（-0.95，-0.33）	<0.001	0.238
多因素回归分析模型 2	-0.01（-0.02，0.00）	0.070	0.329	-0.07（-0.16，0.01）	0.098	0.140	-0.45（-0.80，-0.09）	0.014	0.330
多因素回归分析模型 3	-0.01（-0.02，0.00）	0.142	0.342	-0.07（-0.16，0.02）	0.114	0.141	-0.41（-0.77，-0.04）	0.029	0.336

注：多因素回归分析模型 1 调整了年龄、BMI、糖尿病病程，模型 2 调整了年龄、BMI、糖尿病病程、FPG、MAGE，模型 3 调整了年龄、BMI、糖尿病病程、FPG、MAGE、使用胰岛素情况

进行随访观察，发现 HVS 和肥胖与所有部位癌症、癌症相关死亡风险增加有关。

目前指南均推荐将 TIR 作为新型有用的血糖管理指标。HbA_{1c} 仍然是反映血糖控制状况的主要指标[18]。但是，HbA_{1c} 也有一定局限性[19-20]。本研究发现，老年 2 型糖尿病 TIR 与长期随访期间 HbA_{1c} 均值相关，也可反映长期血糖变异性，支持将 TIR 作为 HbA_{1c} 的有效补充。CGM 能够连续监测皮下组织间液葡萄糖水平，进而提供全面、可靠的血糖信息[21]。虽然 CGM 的相关指标（如 MAGE、变异系数等）可以量化评估血糖波动，被广泛应用于临床、科研，但是却难以被糖尿病患者所理解。TIR 简单、直观、易懂，不仅与短期血糖控制相关，亦可有效反映长期血糖变异性，有助于临床医生预测未来长期血糖变异性，也有利于老年 2 型糖尿病患者进行自我血糖管理。

综上所述，本研究通过对行 CGM 的老年男性 2 型糖尿病患者进行分析，发现 TIR 与长期血糖变异性相关，TIR 越低的患者 HbA_{1c} 变异性越明显。因此，TIR 不仅能反映短期血糖控制、血糖波动状况，而且与长期血糖变异性明显相关。在老年 2 型糖尿病治疗过程中，TIR 在一定程度上可以预测远期血糖变异的情况，有助于老年 2 型糖尿病患者的长期血糖管理。本研究存在一定局限性：研究对象为老年男性，血糖控制相对稳定，样本量小。故本研究仅为初步探索性研究，所得结果尚需要进行多中心大样本前瞻性研究加以证实。

作者贡献：方福生提出研究思路，设计研究方案，进行统计学分析，起草论文，并对研究结果进行分析与解释；刘星宇、闫双通、王宁负责开展研究，收集数据，检索文献；李春霖、田慧负责研究设计，指导研究开展，并进行论文质量控制及修订。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] BATTELINO T，DANNE T，BERGENSTAL R M，et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation：recommendations from the international consensus on time in range[J]. Diabetes Care，2019，42（8）：1593-1603. DOI：10.2337/dci19-0028.

[2] VIGERSKY R A，MCMAHON C. The relationship of hemoglobin A1C to time-in-range in patients with diabetes［J］. Diabetes Technol Ther，2019，21（2）：81-85. DOI：10.1089/dia.2018.0310.

[3] ALBERTI K G，ZIMMET P Z. Definition，diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1：diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation［J］. Diabet Med，1998，15（7）：539-553. DOI：10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539:AID-DIA668>3.0.CO;2-S.

[4] 戴冬君，陆静毅，张磊，等. 应用葡萄糖在目标范围内时间评价 2 型糖尿病血糖控制情况的适宜切点分析[J]. 中华医学杂志，2020，100（38）：2990-2996. DOI：10.3760/cma.j.cn112137-20200619-01895.
DAI D J，LU J Y，ZHANG L，et al. The appropriate cut-off point of time in range（TIR）for evaluating glucose control in type 2 diabetes

mellitus [J]. National Medical Journal of China, 2020, 100(38): 2990-2996. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200619-01895.

[5] FORBES A, MURRELLS T, MULNIER H, et al. Mean HbA_{1c}, HbA_{1c} variability, and mortality in people with diabetes aged 70 years and older: a retrospective cohort study [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2018, 6(6): 476-486. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30048-2.

[6] LU J Y, MA X J, ZHOU J, et al. Association of time in range, as assessed by continuous glucose monitoring, with diabetic retinopathy in type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2018, 41(11): 2370-2376. DOI: 10.2337/dc18-1131.

[7] MALAHI A, VAN ELSEN M, CHARLEER S, et al. Relationship between time in range, glycemic variability, HbA_{1c}, and complications in adults with type 1 diabetes mellitus [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107(2): e570-581. DOI: 10.1210/clinem/dgab688.

[8] LU J Y, WANG C F, SHEN Y, et al. Time in range in relation to all-cause and cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes: a prospective cohort study [J]. Diabetes Care, 2021, 44(2): 549-555. DOI: 10.2337/dc20-1862.

[9] American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: Standards of medical care in diabetes-2020 [J]. Diabetes Care, 2020, 43(suppl 1): s66-76. DOI: 10.2337/dc20-S006.

[10] BECK R W, BERGENSTAL R M, CHENG P Y, et al. The relationships between time in range, hyperglycemia metrics, and HbA_{1c} [J]. J Diabetes Sci Technol, 2019, 13(4): 614-626. DOI: 10.1177/1932296818822496.

[11] 彭慧敏，邓洪容，周泳雯，等. 血糖变异性对1型糖尿病患者葡萄糖目标范围内时间与血糖管理指标关系的影响[J]. 中华医学杂志，2022，102(16)：1190-1195. DOI：10.3760/cma.j.cn112137-20211009-02236.

PENG H M, DENG H R, ZHOU Y W, et al. Impacts of glycemic variability on the relationship between time in range and estimated glycated hemoglobin in patients with type 1 diabetes mellitus [J]. National Medical Journal of China, 2022, 102(16): 1190-1195. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211009-02236.

[12] 田景琰，宁光. 管理糖化血红蛋白变异性 降低糖尿病患者全因死亡风险[J]. 中华内科杂志，2022，61(4)：367-369. DOI：10.3760/cma.j.cn112138-20210622-00436.

TIAN J Y, NING G. Manage the variability of glycosylated hemoglobin Alc to lower the risk of all-cause mortality among diabetes patients [J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2022, 61(4): 367-369. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20210622-00436.

[13] MAO Y J, ZHONG W J. HbA_{1c} variability as an independent risk factor for microvascular complications in type 1 diabetes [J]. J Diabetes Sci Technol, 2022. DOI: 10.1177/19322968221100833.

[14] LEE S R, LIU T, ZHOU J D, et al. Predictions of diabetes complications and mortality using HbA_{1c} variability: a 10-year observational cohort study [J]. Acta Diabetol, 2021, 58(2): 171-180. DOI: 10.1007/s00592-020-01605-6.

[15] SHAO D, WANG S S, SUN J W, et al. Association between long-term HbA_{1c} variability and functional limitation in individuals aged over 50 years: a retrospective cohort study [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 847348. DOI: 10.3389/fendo.2022.847348.

[16] LI S Y, NEMETH I, DONNELLY L, et al. Visit-to-visit HbA_{1c} variability is associated with cardiovascular disease and microvascular complications in patients with newly diagnosed type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2020, 43(2): 426-432. DOI: 10.2337/dc19-0823.

[17] MAO D D, LAU E S H, WU H J, et al. Risk associations of long-term HbA_{1c} variability and obesity on cancer events and cancer-specific death in 15 286 patients with diabetes: a prospective cohort study [J]. Lancet Reg Health West Pac, 2022, 18: 100315. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2021.100315.

[18] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南（2020年版）[J]. 中华内分泌代谢杂志，2021，37(4)：311-398. DOI：10.3760/cma.j.cn311282-20210304-00142.

Chinese Diabetes Society. Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China (2020 edition) [J]. Chin J Endocrinol Metab, 2021, 37(4): 311-398. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20210304-00142.

[19] SHROM D, SARWAT S, ILAG L, et al. Does A1c consistently reflect mean plasma glucose [J]. J Diabetes, 2010, 2(2): 92-96. DOI: 10.1111/j.1753-0407.2010.00066.x.

[20] 中华医学会内分泌学分会. 糖尿病患者血糖波动管理专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志，2017，33(8)：633-636. DOI：10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2017.08.002.

Chinese Society of Endocrinology. Experts consensus on management of glycemic variability of diabetes mellitus [J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2017, 33(8): 633-636. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2017.08.002.

[21] 中华医学会糖尿病学分会. 中国血糖监测临床应用指南（2021年版）[J]. 中华糖尿病杂志，2021，13(10)：936-948. DOI：10.3760/cma.j.cn115791-20210810-00436.

Chinese Diabetes Society. Clinical application guideline for blood glucose monitoring in China (2021 edition) [J]. Chinese Journal of Diabetes Mellitus, 2021, 13(10): 936-948. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210810-00436.

（收稿日期：2022-05-09；修回日期：2023-03-05）

（本文编辑：王凤微）